

Correlation between I/T Ratio and Lymphocytes Count in Sepsis Neonates Patients

Hubungan I/T Ratio dengan Jumlah Limfosit pada Pasien Sepsis Neonatus

Siti Munawaroh¹, Suryanto²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY, ²Bagian Patologi Klinik FK UMY

ABSTRACT

Background: Based on World Health Organization data, sepsis in neonates happened in 34 of 1000 live births, with the amount of death caused by the disease more often happened in developing country. Neonatal sepsis is one of the unsolved infection until today. Prevalence of neonatal sepsis is more often happened in developing country than developed country. Infections that happened in neonates may cause some changes in blood cells, whether erythrocytes, leukocytes or platelets, the morphology or the count. Leukocytes (white blood cells) and tissue cells originated from leukocytes is a special system in charge against infectious and toxic agents. Immature to total neutrophils ratio (I/T ratio) may increase when leukocytes count is shift to the left. An >0.2 I/T ratio believed as the sign of septicemia in newborn baby. Lymphocytes dysfunction in blood during sepsis is already long-known with significant lymphopenia condition. This study is needed to find out the correlation between I/T ratio with lymphocytes count in sepsis neonates.

Methods: This study used analytic observational study using cross sectional design. Amount of study samples is 103 sepsis neonates patients in RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 1. This data analysis used spearman correlation test as the analysis test.

Results: Prevalence in neonatal sepsis patients categorized as early onset sepsis is higher than late onset sepsis (66.9%:33.1%). Based on gender, male more likely experience neonatal sepsis than female (58.3%:41.7%), neonatal sepsis patients who have birthweight ≥ 2500 g is higher in comparison with patients who have birthweight < 2500 g (67%:33%). In analysis result using spearman correlation test found the correlation of -0.131 (weak and negative correlation).

Conclusion: There is no significant correlation between I/T ratio and lymphocytes count in neonatal sepsis patients in RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 1 with -0.131 correlation and $p=0.188$.

Keywords: Neonatal Sepsis, I/T Ratio, Lymphocytes Count

INTISARI

Latar belakang: Sepsis pada neonatus menurut data *World Health Organization*, terjadi sekitar 34 dari 1000 kelahiran hidup, dengan kematian karena kejadian tersebut lebih sering terjadi pada negara berkembang. Sepsis termasuk salah satu infeksi pada neonatus yang belum terpecahkan hingga saat ini. Kejadian sepsis neonatus lebih sering terjadi pada Negara berkembang dibandingkan dengan Negara maju. Infeksi yang terjadi pada neonatus dapat menyebabkan beberapa perubahan pada sel darah baik eritrosit, leukosit maupun trombosit, dapat berupa perubahan morfologi maupun jumlahnya. Leukosit darah (sel darah putih) dan sel-sel jaringan yang berasal dari leukosit merupakan suatu sistem khusus yang bertugas melawan agen-agen infeksius dan toksis. Ratio *immature* neutrofil berbanding total neutrofil (I/T ratio) akan meningkat ketika hitung jenis sel darah putih menunjukkan pergerakan ke arah kiri. Suatu I/T ratio $> 0,2$ diyakini sebagai penanda untuk septikemia pada bayi baru lahir. Disfungsi limfosit darah selama sepsis sudah lama dikenali dengan keadaan limfopenia yang signifikan. Studi ini diperlukan untuk mengetahui hubungan I/T Ratio dengan jumlah limfosit pada pasien sepsis neonatus.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang menggunakan desain penelitian *cross sectional* atau potong lintang. Sampel penelitian berjumlah 103 orang pasien sepsis neonatus di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 1. Analisis data ini menggunakan *spearman correlation test* sebagai uji analisis.

Hasil: Prevalensi penderita sepsis neonatus awitan dini lebih banyak daripada sepsis awitan lambat (66,9%:33,1%), penderita laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (58,3%:41,7%), pasien sepsis neonatus yang memiliki berat badan lahir ≥ 2500 g lebih banyak daripada < 2500 g (67%:33%). Pada hasil analisis dengan uji *spearman correlation test* diperoleh korelasi sebesar -0.131 (hubungan lemah, korelasi negatif).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara I/T Ratio dengan jumlah limfosit pada pasien sepsis neonatus di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 1 dengan korelasi -0.131 dan $p=0.188$.

Kata Kunci: Sepsis Neonatus, I/T Ratio, Jumlah limfosit

Pendahuluan

Berdasarkan Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) 2012 lebih dari tiga perempat dari semua kematian balita terjadi di dalam tahun pertama kehidupan anak dan mayoritas kematian bayi terjadi pada periode neonatus.¹

Berdasarkan penelitian *World Health Organization (WHO)* (1994) di seluruh dunia terdapat kematian bayi, khususnya neonatus sebesar 10.000.000 jiwa pertahun. Menurut data SDKI 2012 menunjukkan bahwa kematian anak selama lima tahun sebelum survei (merujuk ke tahun 2008 – 2012) adalah 32 kematian per 1.000 kelahiran hidup. Artinya, setiap satu dari 31 anak yang lahir di Indonesia meninggal sebelum mencapai umur 1 tahun. Enam puluh persen bayi mati terjadi pada umur 1 bulan, menghasilkan angka kematian neonatus sebesar 19 kematian per 1.000 kelahiran hidup.¹

Sepsis neonatorum merupakan salah satu penyebab tersering kematian pada neonatus.² Insiden dari sepsis neonatorum bervariasi dari 1-4/1000 kelahiran pada negara maju dan 10-50/1000 kelahiran di negara berkembang. Laporan *World Health Organization (WHO)* yang dikutip dari *State of world's mother 2007* dilaporkan bahwa 36% kematian neonatus disebabkan oleh penyakit infeksi, diantaranya sepsis, pneumonia, tetanus, dan diare. *World Health Organization (WHO)* juga melaporkan case fatality rate yang tinggi (40%) pada kasus sepsis neonatus. Insiden tingkat kejadian sepsis neonatorum di beberapa rumah sakit rujukan di Indonesia sekitar 8.7-30.29% dengan angka kematian 11.56-49.9%.^{3,4}

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional 2007 melaporkan bahwa kematian neonatal dini (0-7 hari) sebesar 78.5% dari seluruh kematian neonatal, sebagian besar disebabkan karena gangguan pernapasan, prematuritas, dan juga sepsis. Kematian neonatal lanjut (8-28 hari) sebanyak 20% disebabkan oleh sepsis.¹

Infeksi yang terjadi pada neonatus dapat menyebabkan beberapa perubahan pada sel darah baik eritrosit, leukosit maupun trombosit, dapat berupa perubahan morfologi maupun jumlahnya. Leukosit disebut juga sel darah putih, adalah unit system pertahanan tubuh yang *mobile*. Leukosit darah (sel darah putih) dan sel-sel jaringan yang berasal dari leukosit merupakan suatu sistem khusus yang bertugas melawan agen-agen infeksius dan toksis.⁵

Perbedaan jumlah total neutrofil *mature* ini sering digunakan sebagai salah satu cara untuk mendeteksi adanya infeksi pada semua golongan umur. Selain jumlah total neutrofil *mature*, ada juga neutrofil *immature*. Neutrofil *immature* adalah fase muda dari neutrofil batang (*metamyelosit*, *myelosit*, *promyelosit*, dan *myeloblast*). Granulosit muda ini biasanya ditemukan selama infeksi dan septikemia.

Ratio *immature* neutrofil berbanding total neutrofil (I/T ratio) akan meningkat ketika hitung jenis sel darah putih menunjukkan pergerakan ke arah kiri. Suatu I/T ratio > 0,2 diyakini sebagai penanda untuk septikemia pada bayi baru lahir. Pemeriksaan I/T rasio inilah yang sering digunakan disamping kultur darah positif sebagai baku standar penegakkan diagnosis. Kultur darah membutuhkan waktu 24-72 jam untuk didapatkan hasil sementara perjalanan penyakit mungkin sudah berjalan sangat cepat dari sebelumnya.⁶

Pada pemeriksaan darah tepi akan ditemukan jumlah leukosit, dimana dalam didalam leukosit terdapat limfosit yang pada penelitian ini menjadi salah satu variable yang akan ditinjau. Limfosit merupakan komponen penting pada respons imun dan berasal dari stem hemopoietik. Sel stem limfoid umum mengalami diferensiasi dan proliferasi untuk menjadi sel B, yang memperantarai imunitas humoral atau imunitas yang diperantarai antibody, dan sel T (diproses dalam timus), yang memperantarai imunitas selular. Ditinjau dari usia neonatus nilai normal limfosit pada bayi 20% sampai dengan 70% pada skala konvensional terhadap leukosit.^{7,8}

Pada pemeriksaan I/T Ratio, jumlah sel batang yang meningkat secara signifikan di luar kisaran normal pada bayi baru lahir dihubungkan dengan infeksi bakteri. Semua sel batang dan sel kurang matang dari sel-sel batang diklasifikasikan sebagai neutrofil imatur. I/T Ratio: *Immature* dibagi total jumlah neutrofil, ini dapat dihitung dengan preparat darah tepi. Bila nilai hitung sel imatur lebih dari 20% total neutrofil, diduga kuat sebagai sepsis neonatal.⁹

Bahan dan Cara

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik yang menggunakan desain penelitian *cross sectional* atau potong lintang. Sampel dalam penelitian ini diambil dari total populasi, dimana sampel penelitian ini adalah semua pasien neonatus yang didiagnosis secara klinis sepsis neonatorum yang terekam pada rekam medik dari mulai Januari 2014 sampai Maret 2017, dan didapatkan sampel penelitian sebanyak 103 pasien sepsis neonatus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien neonatus dengan sepsis yang dilakukan pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan I/T ratio dan pemeriksaan darah lengkap secara bersamaan dan pasien neonatus dengan sepsis yang berusia 0-28 hari. Sedangkan pasien neonatus dengan sepsis yang menderita penyakit lain seperti pneumonia, kelainan kongenital, kanker darah, dan penyakit kelainan darah lain yang dapat mempengaruhi I/T ratio maupun leukosit akan

dieksklusi dari penelitian ini. Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta khususnya di Unit Rekam Medik dan dilaksanakan pada bulan April 2016 sampai dengan Maret 2017.

Data diolah dan diproses menggunakan SPSS for Mac. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik korelasi bivariat untuk mengetahui hubungan IT Ratio dengan jumlah leukosit pada pasien neonatus yang terdiagnosis sepsis, data korelasi dianalisis dengan *pearson correlation test*, bila data memiliki distribusi normal dan bila data berdistribusi tidak normal maka akan dianalisis menggunakan *spearman correlation test*. Hasil penelitian dinyatakan bermakna bila nilai $p < 0.05$ dan dinyatakan tidak bermakna bila nilai $p > 0.05$. Untuk menilai keeratan hubungan antara kedua variabel pada penelitian, dilihat dari nilai r pada data yang telah diolah dengan menggunakan aplikasi, hubungan antara kedua variabel dinyatakan positif (searah) yaitu semakin besar nilai satu variabel, semakin besar pula nilai variabel lainnya dan dinyatakan negatif (berlawanan) yaitu semakin besar nilai satu variabel, semakin kecil nilai variabel lainnya.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Deskripsi pasien sepsis neonatus berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	%
Laki-Laki	60	58.3
Perempuan	43	41.7
Total	103	100

Berdasarkan tabel 1 terlihat bahwa subjek penderita sepsis neonatus pada penelitian dengan jenis kelamin laki-laki merupakan proporsi sampel paling tinggi, yaitu sebanyak 58.3% dari seluruh sampel penelitian. Adapun proporsi sampel dengan jenis kelamin perempuan adalah sebanyak 41.7%.

Tabel 2. Deskripsi pasien sepsis neonatus berdasarkan usia

Onset	Jumlah
Sepsis Neonatus Awitan dini	69
Sepsis Neonatus Awitan Lambat	34
Total	103

Berdasarkan tabel 2, pada penelitian kali ini didapatkan jumlah terbanyak pasien sepsis neonatus ditemukan pasien sepsis neonatus awitan dini sejumlah 69 pasien.

Tabel 3. Deskripsi pasien sepsis neonatus berdasarkan berat badan lahir

Berat Badan Lahir	Jumlah	%
-------------------	--------	---

<2500 g	34	33
≥2500 g	69	67
Total	103	100

Berdasarkan Tabel 3, pada penelitian ini didapatkan 34 bayi yang tergolong berat badan lahir rendah, yaitu berat badan lahir dibawah 2500 g. Sementara yang tergolong normal atau berat badan lahir cukup, sejumlah 69 orang.

Tabel 4. Deskripsi pasien sepsis neonatus berdasarkan jumlah limfosit

Jumlah Limfosit	Jumlah	%
Limfopenia	19	18.4
Normal	83	80.6
Limfositosis	1	1
Total	103	100

Tabel 5. Deskripsi jumlah limfosit pada pasien sepsis neonatus

	N	Limfosit			
		Maksimum	Minimum	Rerata	SD
Jumlah Limfosit	103	76	9	34,63	15,65

Berdasarkan tabel 4 dan 5, jumlah limfosit yang mendominasi dalam penelitian ini merupakan limfosit dalam jumlah normal, yaitu limfosit dalam jumlah 20%-70% sebanyak 83 pasien, dan didapatkan nilai maksimum dari jumlah limfosit sebesar 76, minum 9, dan rata-rata jumlah limfosit 34,63 dengan standar deviasi 15,65.

Tabel 6. Deskripsi pasien sepsis neonatus berdasarkan I/T ratio

	N	I/T Ratio			
		Minimum	Maksimum	Rerata	SD
Sepsis Neonatus	103	0.02	0.47	0.162	0.085

Berdasarkan tabel 6, pada penelitian ini ditemukan sejumlah 27 orang dengan hasil I/T ratio sejumlah 0.2 atau lebih dengan nilai maksimum I/T ratio 0.47 dan nilai minimum I/T ratio 0.02.

Tabel 7. Distribusi I/T ratio dan jumlah limfosit pada pasien sepsis neonatus

I/T Ratio	Limfosit		N	Total
	↑	↓		
≥0.2	0	8	19	27
<0.2	1	10	65	76
Total	1	18	74	103

Tabel 8. Hasil uji hipotesis hubungan I/T ratio dengan jumlah limfosit pada pasien sepsis neonatus

Korelasi	R	P	N
I/T ratio dengan jumlah limfosit	-0.131	0.188	103

Pada tabel 8 didapatkan nilai signifikansi 0.188 (>0.05) dan $r=-0.131$.

Diskusi

Tabel 1. menunjukkan bahwa subjek penderita sepsis neonatus berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Data tersebut didukung teori oleh Carolus *et. al.* (2013) bahwa kemungkinan terdapat factor terkait *sex-linked* terhadap kerentanan *host* pada penderita sepsis neonatus laki-laki. Kromosom x memiliki gen yang mempengaruhi fungsi kelenjar timus dan sintesis immunoglobulin. Pada laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, sehingga neonatus laki-laki lebih rentan terhadap infeksi daripada neonatus perempuan.²

Berdasarkan awitannya, sepsis neonatus terbagi menjadi dua, yaitu sepsis neonatus awitan dini/*early onset sepsis* yang terjadi pada 3 hari pertama atau 72 jam kehidupan dan sepsis neonatus awitan lambat/*late onset sepsis* yang terjadi pada lebih dari 72 jam kehidupan. Tabel 2 menggambarkan bahwa pada penelitian kali ini didapatkan jumlah terbanyak pasien sepsis neonatus ditemukan pasien sepsis neonatus awitan dini sejumlah 69 pasien. Pada negara berkembang, sepsis awitan dini seringkali disebabkan oleh bakteri batang gram negatif. Sepsis awitan dini biasanya diperoleh saat proses kelahiran atau *in utero*. Sementara sepsis awitan lambat merupakan infeksi yang bersifat horizontal yang biasanya diperoleh dari lingkungan sekitar atau rumah sakit (infeksi nosokomial).¹

Berat badan lahir yang rendah berkaitan dengan kejadian sepsis neonatus seperti yang disebutkan oleh Behrman *et. al.* (2000) bahwa angka sepsis neonatus meningkat secara bermakna pada bayi dengan berat badan lahir rendah dan bila faktor risiko ibu (obstetric) atau tanda-tanda korioamnionitis, seperti ketuban pecah lama (>18 jam), demam intrapartum ibu ($>37,5^{\circ}\text{C}$), lekositosis ibu (>18.000), pelunakan uterus dan takikardia janin (>180 kali/menit). Tabel 3 menggambarkan bahwa pada penelitian subjek penelitian lebih banyak yang memiliki berat badan lahir ≥ 2500 g dibandingkan dengan yang <2500 g. Dalam suatu penelitian oleh Carolus, *et. al.* (2013) menyebutkan bahwa tidak ada hubungan berat badan lahir dalam bentuk kategori rendah dan normal dengan kejadian sepsis. Teori mengenai BBLR dalam penelitian tersebut menyatakan bahwa bayi BBLR berisiko mengalami sepsis neonatorum karena pada bayi BBLR pematangan organ tubuhnya belum sempurna sehingga seringkali menyebabkan kematian.^{2,10}

Sistem imunitas seluler pada pasien sepsis neonatus yang diperantarai sel polimorfonuklear

mempunyai kemampuan kemotaksis yang terbatas, fagositosis yang normal, mobilisasi reseptor yang menurun dan kemampuan bakterisidal yang amat terbatas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pablo *et. al.* (2014) menyatakan bahwa disfungsi limfosit darah selama sepsis sudah lama dikenali dengan keadaan limfopenia yang signifikan. Namun berdasarkan tabel 4. didapatkan jumlah limfosit normal yang mendominasi. Hal ini tidak sesuai dengan yang disebutkan oleh penelitian diatas bahwa disfungsi limfosit darah selama sepsis sudah lama dikenali dengan keadaan limfopenia yang signifikan, serta penelitian tersebut menyertakan terdapatnya penurunan sel-sel T CD4+, CD8+ dan *natural killer (NK)*. Dalam jurnal tersebut, juga disebutkan bahwa keadaan limfopenia yang signifikan tampak pada pasien dengan *septic shock* pada minggu pertama, namun pada minggu kedua nilai absolut dari sirkulasi sel T CD3+CD4+ menjadi normal pada pasien yang selamat dari *septic shock*.^{11,12}

I/T Ratio: *Immature* dibagi total jumlah neutrofil, I/T ratio dapat dihitung dengan preparat darah tepi. Bila nilai hitung sel *imatur* lebih dari 20% total neutrofil, diduga kuat sebagai sepsis neonatal. Namun berdasarkan tabel 6 didapatkan rata-rata I/T ratio sebesar 0.162, dimana nilai rata-rata yang didapatkan belum menampilkan terjadinya sepsis neonatus. Angka I/T ratio terkait dengan jumlah sel batang yang meningkat secara signifikan di luar kisaran normal pada bayi baru lahir, yang dihubungkan dengan infeksi bakteri. Semua sel batang dan sel kurang matang dari sel-sel band diklasifikasikan sebagai neutrofil *imatur*. Neutrofil *immature* adalah fase muda dari neutrofil bands (metamyelosit, myelosit, promyelosit, dan myeloblast). Granulosit muda ini biasanya ditemukan selama infeksi dan septikemia. Ratio *immature* granulosit berbanding total neutrofil (I/T ratio) akan meningkat ketika hitung jenis sel darah putih menunjukkan pergerakan ke arah kiri. Suatu I/T ratio $> 0,2$ diyakini sebagai penanda untuk septikemia pada bayi baru lahir.^{6,9}

Untuk mengetahui adanya hubungan antara I/T ratio dengan jumlah limfosit, penelitian ini menganalisis distribusi I/T ratio dan jumlah limfosit pada pasien sepsis neonatus dan menguji hipotesis mengenai korelasi kedua variabel. Pada analisis normalitas, variabel I/T ratio memiliki $p=0.003$ pada tes *Kolmogorov-Smirnov* yang memiliki interpretasi tidak normal dan variabel jumlah limfosit memiliki $p=0.01$ yang memiliki interpretasi tidak normal. Dikarenakan distribusi dari kedua data variabel yang tidak normal, maka digunakan uji korelasi *Spearman* diperoleh $p= 0.188$ (tidak signifikan) dan $r=-0.131$, sehingga kemaknaan bersifat tidak bermakna dan hubungan I/T ratio dengan jumlah limfosit yang

didapatkan adalah lemah dan arah hubungan yang berlawanan (semakin tinggi satu variabel, semakin rendah variabel yang lainnya).

Berdasarkan hasil analisis diatas, maka hipotesis H0 diterima dan H1 ditolak yang artinya tidak terdapat hubungan antara I/T ratio dengan jumlah limfosit pada pasien sepsis neonatus.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Karakteristik jumlah pasien sepsis neonatus berdasarkan onset terjadinya infeksi didapatkan sepsis neonatus awitan dini (66,9%), sepsis awitan lambat (33,1%). Berdasarkan jenis kelamin laki-laki (58,3%), perempuan (41,7%). Berdasarkan berat badan lahir didapatkan 69 orang (67%) ≥ 2500 gram dan 34 orang (33%) < 2500 gram.
2. Pada penelitian ini rerata I/T ratio 0,16, nilai maksimal 0,47, nilai minimal 0,02 dengan standar deviasi 0,085.
3. Pada penelitian ini rerata jumlah limfosit 34,63, nilai maksimal 76, nilai minimal 9 dengan standar deviasi 0,085.
4. Hubungan antara I/T ratio dengan jumlah limfosit pada pasien dengan I/T ratio $\geq 0,2$ sebanyak 27 sampel dengan jumlah limfosit menurun sebanyak 8, jumlah limfosit normal sebanyak 19, dan jumlah limfosit meningkat sebanyak 0.
5. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan bermakna antara I/T ratio dengan jumlah limfosit dikarenakan $p > 0,05$ yaitu 0,188 dengan koefisien korelasi -0.131.

Saran

Dari penelitian diatas, disarankan bagi penelitian lebih lanjut diharapkan untuk melanjutkan penelitian dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain untuk menghindari terjadinya bias dan perlu dilakukan penelitian dengan cakupan tempat yang lebih luas agar hasil penelitian lebih mudah digeneralisasikan.

Daftar Pustaka

1. Aminullah, A., & Gatot, D. (2007). *Penatalaksanaan Sepsis Neonatorum*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 23 Mei 2016.
2. Carolus, W., Rompis, J., & Wilar, R. (2013). HUBUNGAN APGAR SKOR DAN BERAT BADAN LAHIR DENGAN SEPSIS NEONATORUM, 1–7. <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/view/3271/2815> Diakses pada: 13 Mei 2017.
3. Putra, P. J. (2012). Insiden dan Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Sepsis Neonatus di RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatri*, 14(3), 205–210. Retrieved from <http://saripediatri.idai.or.id/pdf/14-3-12.pdf>. Diakses pada: 30 April 2016.
4. Utomo, M. T. (2010). Risk Factors of Neonatal Sepsis : A Preliminary Study in. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 1(1). <http://e-journal.unair.ac.id/index.php/IJTID/article/download/3718/2522> Diakses pada: 23 Mei 2016
5. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2014). *Textbook of Medical Physiology* (11th ed.).
6. Darnifayanti, Tjipta, G. D., Rusdidjas, & Lubis, B. M. (2009). Immature-to-total neutrophil ratio as an early diagnostic tool of bacterial neonatal sepsis. *Pediatrica Indonesiana*, 49(2), 97–103. Retrieved from <http://paediatricaindonesiana.org/pdf/55-3-7.pdf>. Diakses pada: 23 Mei 2016.
7. Mehta, A., & Hoffbrand, V. (2006). *At a Glance: Hematologi*. Jakarta: EMS.
8. Suryaatmadja, M., Augustine, M., Salim, K. A., Tobing, D. L., Gunadi, D., Haryanto, T., ... Hwa, T. S. (2004). Tabel Konversi Sistem Satuan SI - Konvensional dan Nilai Rujukan Dewasa - Anak Parameter Laboratorium Klinik. In M. Suryaatmadja (Ed.). Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia.
9. Yasa, I. W. P. S. (2014). biomarker pada Sepsis Neonatal. *Simposium SURAMADE, Patologi Klinik*.
10. Behrman, R. E., Kliegman, R., & Arvin, A. M. (2000). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (A. S. Wahab, Noerhayati, H. Soebono, Sonarto, Sunartini, M. Juffrie, M. Julia, Eds.) (15th ed.). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
11. Puspongoro, T. S. (2000). Sepsis pada Neonatus (Sepsis Neonatal). *Sari Pediatri*, 2, 96–102. <https://saripediatri.org/index.php/saripediatri/article/download/1038/968> . Diakses pada: 13 Mei 2017
12. Pablo, R. De, Monserrat, J., Prieto, A., & Alvarez-mon, M. (2014). Role of Circulating Lymphocytes in Patients with Sepsis, 2014. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2530230> 3. Diakses pada: 21 Mei 2016.

